

令和元年5月15日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08159

研究課題名(和文) 高反応性活性種の新たな活用法に立脚した化学反応開発

研究課題名(英文) Development of Reactions Based on New Utilization of Highly Reactive Species

研究代表者

谷口 剛史 (Taniguchi, Tsuyoshi)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：60444204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者はベンザイン種との安定ボラン錯体との反応を検討し、p-ベンザインの1,4-ヒドロホウ素化反応が進行することを見出した。また、この研究の過程で以下の三つの反応を発見した：
(1) ボリルラジカルのアルキンへの付加を伴うラジカル環化反応、(2) アルキンのラジカル的trans-ヒドロホウ素化反応、(3) ボリルラジカルを用いるプロパルギルアセテート誘導体のラクトン化反応。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホウ素中心ラジカルは他のラジカル種に比べて合成化学での応用が非常に限られている。今回、研究代表者はホウ素中心ラジカルの多重結合への付加反応を見出し、有機化合物にホウ素を導入する新しい手法を開発することができた。有機ホウ素化合物は特異な物性を示すことから幅広い分野で興味を持たれている化合物であり、今回の知見は今後新しい医薬品や材料の開発につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We found 1,4-hydroboration of p-benzyne species with stable borane complexes. In the course of this study, we discovered three new reactions: (1) radical cyclization induced by addition of boryl radicals to alkynes, (2) radical trans-hydroboration of alkynes, (3) lactonization of propargyl acetates using boryl radicals.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ボラン ラジカル アルキン 環化反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機化学で用いられる多くの化学反応では、特に反応性が高く、短寿命でしか存在できない活性種が関与するものがこれまでに数多く知られている。代表的な活性種として、ベンザインやラジカルなどが挙げられ、このような活性種を活用する新しい化学反応の開発は、現在でも世界中の化学者の研究対象となっている。近年では、3つのアルキン間で環化付加が進行してベンザイン中間体を与える「ヘキサデヒドロ-Diels-Alder 反応」の進展なども見られる(例: *Nature* 2012, 490, 208)。このような背景のもと、本研究ではベンザインやそれに関連する反応活性種の化学を典型元素化学(主にホウ素化学)などと関連させながら発展させ、新しい反応開発へと展開するという位置づけである。

2. 研究の目的

ベンザインやピラジカルなどの高い反応性を持つ短寿命活性種を活用した新しい化学反応の開発を目的とする。具体的には、(1)ベンザインに対してホウ素と他の典型元素を同時に導入できる反応の開発、(2)正宗-Bergman 環化反応の新しい応用: 「*p*-ベンザイン」に対するヒドロホウ素化反応の実現、(3) Garratt-Braverman 環化反応の新展開: 新しいピラジカルもしくは双生イオン活性種を想定した複素環合成、の3つの課題を本研究では提案する。この中には、典型元素化学の分野と関連させた提案が含まれており、それぞれの化学を同時に発展させながら新しい合成手法の開発へとつなげる。そして、本研究課題を通して、医薬品などの有用物質の合成に資する方法論へと発展させることを大局的な見地からの目的とする。

3. 研究の方法

新しい化学反応を開発するにあたって、まずは目的の反応が首尾よく進行する反応条件を探索し、それを最適化することが必要である。その方法として、まず各課題について容易に入手可能なモデル基質を設定し、有効な試薬、反応溶媒および温度の影響といった各種パラメータを系統的に最適化した。次に、最適化した反応条件を用いて、さまざまな基質に対して反応を行い、その反応の適用範囲を詳細に調査した。結果の評価は、主に生成物の化学構造とその収率(単離収率もしくは核磁気共鳴法より算出された収率)に基づいて行った。化合物の同定は、核磁気共鳴法、赤外分光法およびX線結晶構造解析法などの分光学的手法に加えて、高分解能質量分析を用いて行った。

4. 研究成果

最初に当初計画した課題についての結果を記述する【(1)~(3)】。続いて、当初の計画にはなかったが、研究の過程で見出した新しい知見について記述する【(4)~(6)】。

(1) ベンザインに対してホウ素と他の典型元素を同時に導入できる反応の開発

ホウ素-硫黄(B-S)結合を持つNHC-ボラン誘導体1の存在下で、トリフルオロメタンスルホン酸2-(トリメチルシリル)フェニル(2)とフッ化物イオンを用いてベンザインを発生させ、ベンザインへのB-S結合の挿入反応を試みた。しかし、予想に反して、目的化合物4は全く検出されず、硫黄原子のみがベンザインに導入され、ホウ素原子は導入されないことがわかった。これはボラン錯体の硫黄原子がB-S結合を保持したままベンザインを攻撃し、その後フッ化物イオン等によってホウ素が捕捉されてしまうためだと考えられた(図1)。

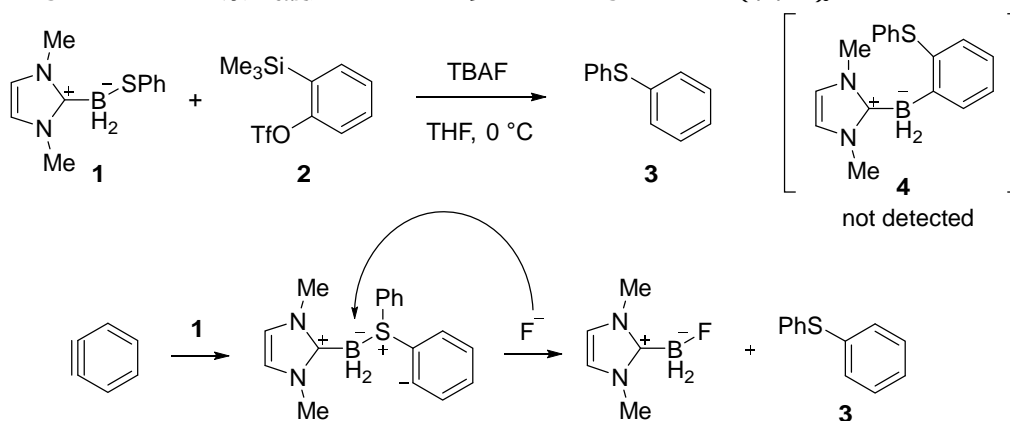


図1

反応条件をいくつか検討したが、いずれの場合もこの問題を回避することができず、目的の反応を開発することを断念した。

(2) 正宗-Bergman 環化反応の新しい応用: 「*p*-ベンザイン」に対するヒドロホウ素化反応の実現

熱的に *p*-ベンザインを形成する歪んだ10員環ジイン5をモデル基質としてNHC-ボラン6

との反応を試験した(図2)。

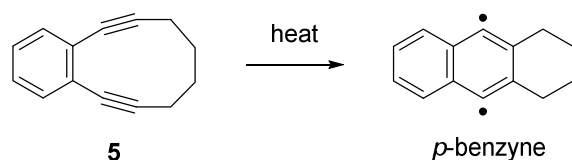
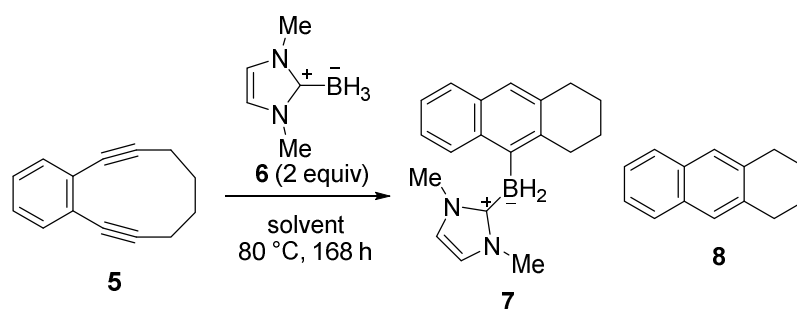


図2

NHC - ボラン 6 の存在下、ジイン 5 を 80 °C に加熱すると、ホウ素が導入されたナフタレン誘導体 7 と還元体 8 が得られた。化合物 7 はジイン 5 から発生した *p*-ベンザインが 1,4-ヒドロホウ素化反応が進行した生成物に対応し、予期していた反応が進行したことを示す。一方、化合物 8 は *p*-ベンザインが水素化された生成物に対応し、NHC - ボラン 6 が水素供与体として働いたことを示す。*p*-ベンザインはピラジカル種であり、NHC - ボランは比較的良好な水素供与体として働くことから、本反応はラジカル機構で進行していると考えられた。反応条件を検討したところ、過剰量の NHC - ボラン 6 存在下、無極性溶媒中、低濃度で反応させることで比較的良好な収率でヒドロホウ素化体 7 が得られることがわかった(図3)。また、他のジインや NHC - ボランを用いた場合にも同様の結果が得られた。



entry	solvent	concentration (M)	yield (%)	
			7	8
1	benzene	0.2	18	42
2	MeCN	0.2	15	48
3	DMSO	0.2	16	39
4	<i>t</i> -BuOH	0.2	25	44
5 ^a	benzene	0.02	32	55
6 ^a	PhCF ₃	0.02	38	53

^a10 equiv of NHC-BH₃ was used.

図3

一方で、プロトン性溶媒である *tert*-ブチルアルコールを用いた場合にも、同様に化合物 7 と 8 が得られた。重水素原子を持つ *t*-BuOD を溶媒として用いた場合、化合物 7 と 8 において部分的に重水素原子が導入されることがわかった。詳細な解析の結果が、化合物 7 では N-ヘテロサイクリックカルベンの sp² 炭素部分に重水素原子が導入され、化合物 8 では 9 位に重水素原子が導入されていることがわかった。化合物 8 の生成はラジカル機構に加えて、*p*-ベンザインとヒドリドが反応してアニオン中間体が生成するイオン反応経路が存在することを示唆している。N-ヘテロサイクリックカルベンの sp² 炭素上の水素原子は強塩基によって容易に引き抜かれるため、化合物 7 の N-ヘテロサイクリックカルベンが重水素化されたことは、アニオン中間体の生成によって系中が塩基性になっていることを示す。

(3) Garratt-Braverman 環化反応の新展開：新しいピラジカルもしくは双生イオン活性種を想定した複素環合成

テトライン 9 とアミンを用いた Garratt - Braverman 環化反応の検討を始めたが(図4)、ほどなく Hoyer らの研究グループによって研究代表者が研究計画に記載したものとほとんど同じ反応が報告された(*Nature*, 2016, 532, 484)。このため、残念ながら本研究計画は中止せざるを得なくなった。なお、Hoyer らはこの反応が Garratt - Braverman 環化反応ではなく、ペンタデヒドロ - Diels-Alder 反応であると述べている。

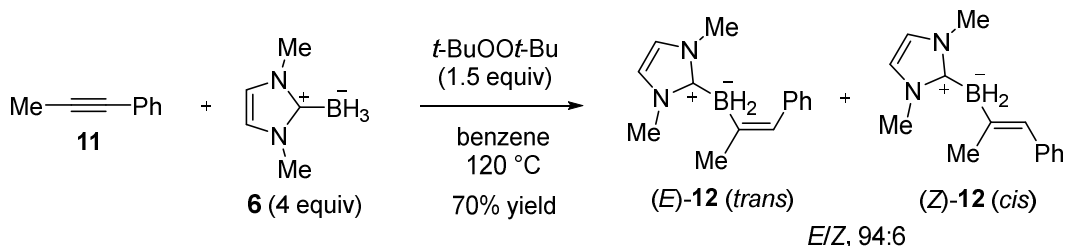


図 7

(6) ボリルラジカルを用いるプロパルギルアセテートのラクトン化反応の開発

(5) で記載したラジカル的 *trans*-ヒドロホウ素化反応をプロパルギルアセテート誘導体 13 に適用したところ、アルキンがヒドロホウ素化された化合物は全く得られず、ラクトンの一種である 4-ボリル-2(5*H*)-フラン誘導体 14 が高収率で得られることがわかった。興味深いことに、この反応ではアセチル基のメチル基が失われていた。これは、ボリルラジカルのアルキンへの付加によって生じるβ-ボリルアルケニルラジカルがエステルのカルボニル炭素へ分子内付加を起こし、続いて生じたアルコキシラジカルのβ-開裂反応によってメチル基が脱離したことを示す(図8)。一般的に、エステルのカルボニル炭素へのラジカル付加反応は速度論的に不利な反応とされており、事実、これまでほとんどそのような例は知られていない。今回の知見は、その非常に珍しい例であるといえる。また、炭素-炭素結合の形成と切断を伴ってラクトン化が進行するという点でも新規性が高い。このラクトン化反応はさまざまなプロパルギルアセテート誘導体に適用可能であった。

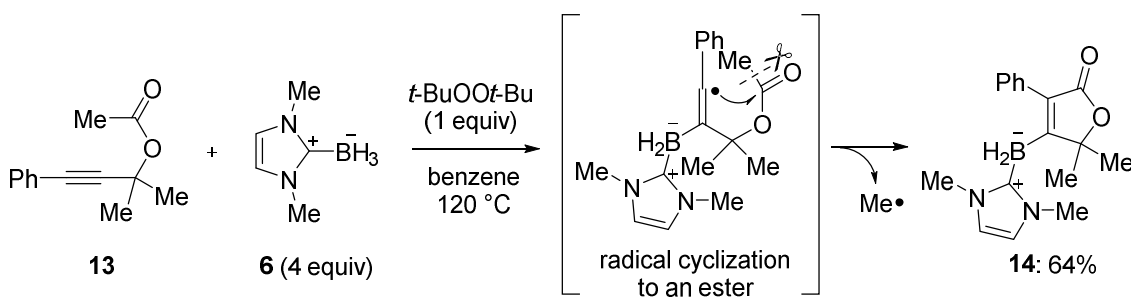


図 8

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

- 1) Masaki Shimoi, Katsuhiro Maeda, Steven J. Geib, Dennis P. Curran, Tsuyoshi Taniguchi. Esters as Radical Acceptors: NHC Borylalkenyl Radicals Induce Lactonization by C-C Bond Formation/Cleavage on Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6357-6361. DOI: 10.1002/anie.201902001. (査読有り)
- 2) Masaki Shimoi, Takashi Watanabe, Katsuhiro Maeda, Dennis P. Curran, Tsuyoshi Taniguchi. Radical *trans*-hydroboration of alkynes with N-Heterocyclic Carbene Boranes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9485-9490. DOI: 10.1002/anie.201804515. (査読有り)
- 3) Takashi Watanabe, Steven J. Geib, Dennis P. Curran, Tsuyoshi Taniguchi. Borylative Radical Cyclizations of Benzo[3,4]cyclodec-3-ene-1,5-diyne and N-Heterocyclic Carbene-Boranes. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5404-5409. DOI: 10.1002/chem.201700689. (査読有り)
- 4) Takashi Watanabe, Steven J. Geib, Dennis P. Curran, Tsuyoshi Taniguchi. N-Heterocyclic Carbene Boranes are Hydrogen Donors in Masamune-Bergman Reactions of Benzo[3,4]cyclodec-3-ene-1,5-diyne. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13034-13042. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01981. (査読有り)

[学会発表](計6件)

- 1) 下井 将輝、前田 勝浩、Dennis P. Curran、谷口 剛史。N-ヘテロサイクリックカルベン-ボランを用いるプロパルギルアセテート誘導体のラジカル的ラクトン化反応。日本化学会第99春季年会(2019)。2019年。
- 2) 下井 将輝、前田 勝浩、Dennis P. Curran、谷口 剛史。ボリルラジカルを用いるプ

ロパルギルアセテート誘導体のラクトン化反応。第 45 回有機典型元素化学討論会。2018 年。

- 3) Tsuyoshi Taniguchi. Radical Reactions of Alkynes with N-Heterocyclic Carbene Boranes. International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018. 2018 年. 招待講演。
- 4) 下井 将輝, 渡辺 崇嗣, 谷口 剛史, 前田 勝浩, CURRAN Dennis. N - ヘテロサイクリックカルベン - ボランを用いるアルキンのラジカル的ヒドロホウ素化反応。日本化学会第 98 春季年会(2018)。2018 年。

〔図書〕(計 1 件)

- 1) Mark W. Zettler, Tsuyoshi Taniguchi. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Iron Phthalocyanine. Wiley. 共著 (担当ページ数: 6 ページ)。

〔その他〕

ホームページ等

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4945-480X>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8414-2015>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。